

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli)

Contribution à l'étude de l'index leucopénique dans l'allergie alimentaire

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Jean-Pierre GIGON

von Le Noirmont (Jura)

1959



19

60

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Professor *R. Schuppli*.

Tag der Promotion: 1. Dezember 1959.



A mes chers parents

But du présent travail

La question posée est de savoir si l'épreuve de la crise hémoclasique, au sens strict du terme, c'est-à-dire l'index leucopénique, est un test fidèle et s'il est applicable en médecine courante. Nos observations sont fondées sur les quatre séries expérimentales désignées ci-dessous: A, B, C et D.

Remarque préliminaire: L'historique de la question a été traité de façon détaillée dans l'excellent travail de *Pasteur Vallery-Radot et Mme Holtzer* [23]. Nous avons, pour notre part, effectué une étude approfondie de la bonne et de la mauvaise fortune du test au cours des décennies précédentes. Cette étude constituait un important chapitre de la présente publication dans sa version originale, qui a dû être abrégée pour des raisons d'ordre pratique. Ceux qui s'y intéressent pourront l'obtenir – ainsi que la bibliographie s'y rapportant – auprès de l'auteur.

Méthode utilisée: La méthode employée pour l'étude de ce test a subi, chez les divers expérimentateurs qui nous ont précédés, de notoires modifications. Ces différentes variantes, sur lesquelles nous ne nous étendrons pas inutilement, empêchent toute confrontation rigoureuse des résultats.

Technique employée: Nous avons effectué le test le matin, chez des sujets à jeûn, en position assise pendant toute la durée et de l'épreuve et le quart d'heure qui la précédait. Les patients, auxquels le but de l'examen avait été expliqué au préalable, reçurent la consigne de ne point parler, de se maintenir immobiles dans la position qui leur convenait le mieux, de se relaxer physiquement (dans la mesure du possible...). Les numérations leucocytaires ont été réalisées quelques minutes avant le repas, une demie heure, une heure et une heure et demie après l'ingestion de l'aliment, qui s'effectua calmement et de façon naturelle. Dans quelques tests, la première numération postprandiale a été faite cinq minutes après l'ingestion (médicaments). Les prises de sang ont toujours eu lieu au bout du doigt, à l'aide d'un stylet et de différentes pipettes de même fabrication, qui furent agitées pendant 5 minutes sur le même vibreur. Pour les numérations leucocytaires proprement dites, nous avons fait usage de plusieurs cellules hématimétriques de même marque, connues pour leur égale précision et dans lesquelles un volume de $\frac{1}{10}$ mm³ fut, chaque fois, pris en considération. Ajoutons encore que les numérations furent confiées à deux expertes laborantines.

En guise de mise au point, nous rappellerons l'impossibilité d'effectuer les différentes numérations à l'aide d'une seule pipette et d'une unique cellule hématimétrique, pour autant que deux patients seulement subissent l'épreuve au même instant. Par ailleurs, un nettoyage trop fréquent des instruments pendant le test ne ferait que compromettre leur précision.

Interprétation des résultats

Alors que *Widal et Joltrain* [43] ne considéraient le test positif qu'en présence d'une chute leucocytaire d'au moins 2000, *Vaughan* [40] n'exigeait qu'une baisse leucocytaire de 1000 cellules, tandis que *Rost* [33] et *Memmesheimer* [21] se sont contentés d'une variation de 500 cellules en dessous du taux initial. On remarque donc, au cours des années, une diminution significative des exigences requises à l'égard du test. Il est connu de longue date que les valeurs leucocytaires élevées sont sujettes à de plus fortes variations que les valeurs basses. Il serait, par conséquent, raisonnable d'exprimer les variations leucocytaires en % de la valeur initiale. Nous avons, pour notre part, considéré une variation d'au moins - 10%, dans une au moins des trois numérations postprandiales, comme un index leucopénique positif, tandis qu'une variation d'au moins + 10% fut classée parmi les index leucopéniques négatifs. Retenant, comme résultat définitif, la valeur la plus significative des trois numérations postprandiales, nous nous trouvons donc devant trois alternatives:

Répartition des 3 numérations postprandiales

- a) en dessous du taux leucocytaire initial (courbe descendante)
- b) en dessus du taux leucocytaire initial (courbe ascendante)
- c) en dessous et en dessus du taux initial (courbe en dents de scie)

Dans les cas a) et b), nous avons enregistré, comme valeur significative, le chiffre le plus bas, respectivement le plus élevé. Dans le cas c), nous avons donné la priorité

à une éventuelle chute leucocytaire de - 10% ou plus (I. L. +), à défaut de laquelle la valeur la plus divergente par rapport au point de départ fut prise en considération, soit dans le sens positif, soit dans le sens négatif.

Séries expérimentales:

A. Influence de l'allergène ingéré sur la leucocytose: Dans une première série expérimentale, nous avons testé 106 patients allergiques répartis comme suit:

Mycose des pieds avec mycides	27
Trichophytie	2
Blastomycose superficielle	1
Dermoépidermite	2
Eczéma chronique constitutionnel	17
Eczéma du contact	18
Eczéma en plaques	3
Eczéma dysidrosique	2
Urticaire	24
Toxicodermie	2
Erythème exsudatif multiforme	3
Maladie sérique	1
Purpura médicamenteux	1
Bullosis actinica	1
Asthme bronchique combiné à l'eczéma chronique	2

A ce lot de 106 malades s'ajoute un groupe de 33 sujets chez lesquels nous avons examiné les variations leucocytaires consécutives à l'administration perorale de 100 cm³ d'eau distillée et tempérée à 20° C.

La première série expérimentale comprend donc 139 patients; les numérations leucocytaires ont été effectuées et interprétées selon la méthode exposée plus haut. Chez ces 139 patients, nous avons réalisé 382 index leucopéniques, au moyen de 69 aliments et substances ingérés:

A. Produits contenant des champignons, des levures ou des extraits de ceux-ci: Fromage (67)*), Yoghurt (55), Bière (34), Pain (7), Levure de bière (3), Champignons comestibles (11), Pénicilline (7), Elcocilline (2), Trichophytine (16).

*) Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de tests réalisés avec chaque produit. Il va de soi que la répartition ci-dessus est dépourvue de spécificité; il s'agit d'un simple groupement des produits testés, dont la plupart, de par leur composition, pourraient appartenir à plusieurs catégories à la fois.

B. Protides: Poissons (3), Poulet (16), Saucisson (2), Salami (1), Beefsteak (2), Côtelettes (3), Foie (1), Jambon (1), Blanc d'œuf (12), Ovomaltine (2), Lait (8), Sérum antitétanique (1).

C. Corps gras: Beurre (3), Jaune d'œuf (2), Huile comestible (1), Chocolat (3), Graisse (1).

D. Fruits et légumes: Bananes (2), Oranges (12), Citrons (1), Grappesfruits (4), Ananas (1), Pêches (1), Fraises (3), Tomates (12), Pommes (5), Rhubarbe (1), Céleri (2), Aulx (2), Epinards (1), Pommes de terre (2), Cannelle (2), Paprica (2).

E. Alcools: Cognac (1), Champagne (1), Vin blanc (1).

F. Eau distillée: 33.

G. Médicaments et divers: Saridon, Treupel, Tabl. Renz, Aspirine, Dipyrin, Sanalepsi, Somnifène, Melleril, Soneryl, Chinine, Orisul, Madribon, Benerva, Kina-Redoxon, Saccharine, Bonbons Vicks, Thé Midro, Chenosan, Bichromate de Potassium (6).

B. Influence de repas standards sur la leucocytose: Dans une deuxième série expérimentale, nous avons réalisé, chez 25 sujets, un total de 326 tests consistant en l'absorption de différents repas standards:

Riz au beurre, thé sucré
 Œuf dur, pommes de terre en robe des champs
 Pain, beurre, lait
 Tranche de veau, nouilles, endives
 Fromage, café
 Jambon, choucroute, raisins
 Flocons d'avoine, pomme, tomate
 Bœuf bouilli, chou-fleur, orange
 Maïs, poireaux, vin rouge
 Poisson, vin blanc
 Beefsteak, pommes frites, chou-fleur.

Le repas eut lieu après une période de repos d'un quart d'heure en position assise ou couchée; seules 2 numérations leucocytaires furent effectuées dans cette expérience: juste avant et 30 minutes après le repas.

C. Variations leucocytaires physiologiques: Les deux séries expérimentales ci-dessus ont été complétées par une série d'index leucopéniques «à vide», pratiqués sur 24 sujets chez lesquels le sang fut prélevé à quatre reprises de quart d'heure en quart d'heure, ceci dans le but d'avoir un aperçu des variations leucocytaires physiologiques aux conditions de base, enregistrées dans notre clinique. Nous avons jugé inutile de pousser plus avant ce sondage, étant donné que ce thème a déjà fait l'objet de nombreuses études [2, 3, 4, 8, 14, 15, 16, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 34, 36, 39, 42, 45, 47].

D. Expériences sur deux groupes de lapins: Dans une troisième étude, nous avons examiné 53 fois le comportement du test de l'I. L. sur deux groupes de lapins:

a) 1^{er} groupe de 6 lapins: sensibilisation à l'albumine par 4 injections sous-cutanées de 2 cm³ d'une solution aqueuse de blanc d'œuf à 10%, effectuées à 3 jours d'intervalle l'une de l'autre. Le 2^e, 8^e et 9^e jour après la dernière injection sensibilisatrice, nous avons procédé à l'introduction dans l'estomac – par sonde gastrique – de 10 cm³ de la solution de blanc d'œuf à 20%. Le sang fut prélevé à l'oreille selon la technique usuelle, 10 minutes avant l'introduction de la sonde gastrique, puis 5, 20, 35 et 50 minutes après l'injection d'albumine dans l'estomac (30 tests effectués).

b) 2^e groupe de 5 lapins: sensibilisation au sérum humain par 3 injections sous-cutanées de 3 cm³ de sérum, effectuées à 3 jours l'une de l'autre. Le 9^e, 12^e, 15^e et 22^e jour après la dernière injection sensibilisatrice, nous avons pratiqué le test de l'I. L., après avoir introduit, à l'aide de la sonde gastrique, 3 cm³ de sérum dans l'estomac. Le sang a été prélevé et examiné de la même manière que pour le premier groupe (23 tests effectués).

En résumé, un total de 785 index leucopéniques a été réalisé, dont 732 chez 188 patients et 53 chez 11 lapins.

Tableau synoptique

				Variations leucocytaires significatives		Variations leucocytaires non significatives (inferieures à $\pm 10\%$)		
Expérience	Nombre et nature des tests		Leuco-pénie post-prandiale	Leuco-cytose post-prandiale	Leuco-pénie de -10% et plus	Leuco-cytose de $+10\%$ et plus	dans le sens d'une Leuco-pénie	dans le sens d'un Leuco-cyto
A	382	349 tests Ingestion d'un seul allergène suspect	216	133	181	120	35	13
		33 tests Ingestion de 100 cm ³ d'eau distillée	20	13				
B	326	tests Ingestion de repas standards	223	103	149	41	74	62
Total	708		459	249	346	172	113	77
			708		518		190	
					708			

Résultats

Aperçu général: Le tableau synoptique ci-dessous groupe les résultats obtenus chez l'homme dans les séries expérimentales A et B:

On constate que pour la série A, le 85,8 % (181 + 16 + 120 + 11) des variations prises en considération sont significatives, selon notre expression, c'est-à-dire supérieures à $\pm 10\%$ et que les index leucopéniques positifs représentent le 51,5 % (181 + 16) des 382 tests effectués.

Dans la série B, les valeurs significatives représentent le 58,3 % (149 + 41) et les index positifs le 45,7 % (149) des 326 tests réalisés. Cette discordance apparente est l'expression de la différence des méthodes utilisées dans les séries A et B. Dans la première série expérimentale, nous nous trouvons en présence de trois numérations leucocytaires postprandiales, et notre attention a toujours été retenue par la valeur la plus éloignée du taux leucocytaire initial, réserve faite de la priorité volontairement accordée aux valeurs leucopéniques significatives ($> -10\% = \text{I. L. } +$). Par conséquent, comme on s'en apercevra sur la figure N° 1, on trouvera une lacune à l'emplacement des valeurs dites non significatives; en d'autres termes, sur trois numérations leucocytaires postprandiales, il en est toujours une qui soit divergente de $> \pm 3\%$ de la valeur leucocytaire initiale.

Nombre de résultats positifs et négatifs en fonction des variations leucocytaires de différentes grandeurs:

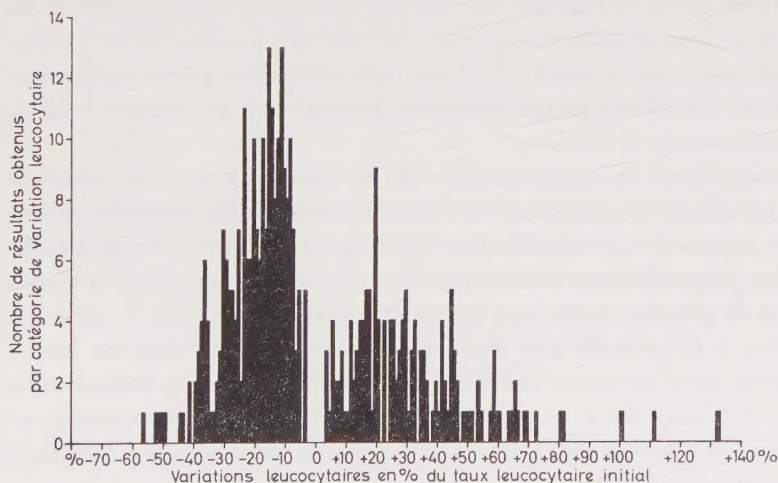


Fig. 1

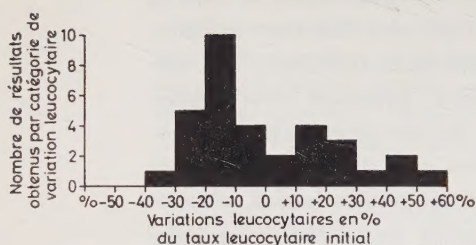


Fig. 2

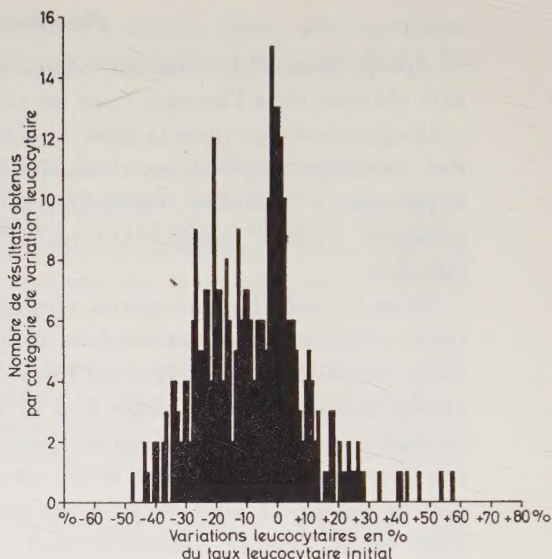


Fig. 3

La figure N° 1 (série expérimentale A) représente une courbe de Gauss dont le centre est caractérisé par une lacune séparant 2 distributions binominales asymétriques en soi mais présentant une certaine symétrie entre elles. Les variations leucocytaires, exprimées en % du taux leucocytaire initial, sont représentées sur l'abscisse; on trouvera, sur l'ordonnée, le nombre de cas observés pour chaque valeur de variation leucocytaire enregistrée. La valeur moyenne de la courbe globale passe par le point - 11 % de l'abscisse, alors que les moyennes des deux distributions subordonnées passent par les valeurs - 18 %, respectivement + 28 %.

Quoiqu'étant la représentation de la totalité des tests effectués avec les allergènes alimentaires suspects, cette courbe rappelle, grosso modo, les courbes de distribution binominale de l'étude des probabilités. La prépondérance numérique des valeurs groupées dans la distribution de gauche (variations leucocytaires négatives = I. L. positifs) est due à la priorité que nous avons octroyée aux valeurs leucopéniques dans la lecture et l'interprétation des résultats. Malgré cette faveur à l'égard des I. L. positifs, la figure N° 1 semble bien mettre en évidence le rôle imputable au hasard dans les variations leucocytaires qui nous intéressent.

Aussi longtemps que l'eau distillée n'aura pu être employée comme

agent sensibilisateur de façon expérimentale, on ne saurait la considérer comme un allergène. Voyant donc en elle une sorte d'aliment neutre, nous l'avons administrée à 33 sujets, dans le but d'examiner d'éventuelles réactions leucocytaires postprandiales. Nous avons observé 20 fois une leucopénie postprandiale (dont 16 L. I. +) et 13 fois une leucocytose (dont 11 L. I. -). La répartition des résultats (figure N° 2), inscrits dans le même système de coordonnées que la figure N° 1, représente un sondage intéressant, formant l'ébauche d'une courbe en cloche analogue à celle de la figure N° 1.

Le groupement des résultats fournis par l'expérience B donne, lui aussi, une répartition binominale caractéristique (figure N° 3), preuve de l'intervention du facteur hasard dans l'établissement des valeurs individuelles. La moyenne de la distribution en question coïncide avec la variation leucocytaire -9% de l'abscisse. Les courbes des

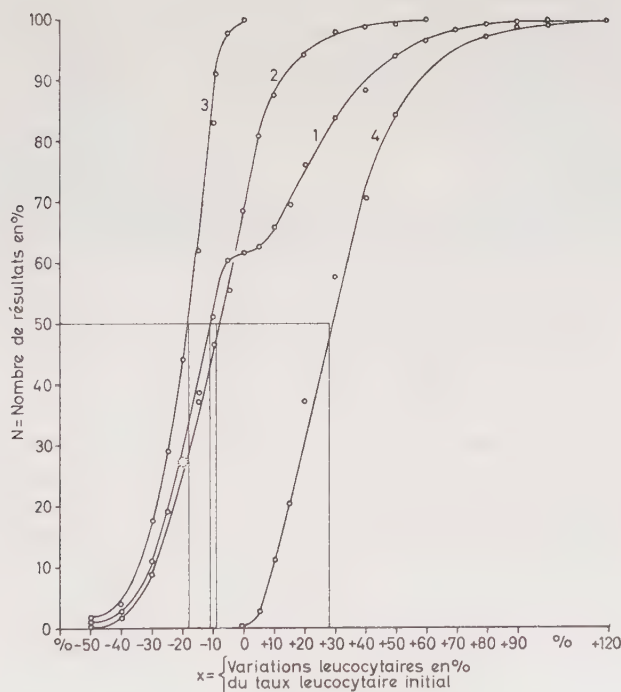


Fig. 4. Courbe 1 = Série exp. A (100% = 382 tests). Courbe 2 = Série exp. B (100% = 326 tests). Courbe 3 = Variations leucocytaires — de la série exp. A (100% = 236 tests). Courbe 4 = Variations leucocytaires + de la série exp. A (100% = 146 tests).

figures N° 1 et 3 ont donc un paramètre commun : leur moyenne, c'est à dire leur position par rapport à l'axe des ordonnées, qui est d'environ -10% .

Cette déviation de -10% de la moyenne des distributions A et B n'est certainement pas due au hasard, mais plutôt à un facteur d'une autre nature. Nous pensons que les taux leucocytaires initiaux – correspondant au 0% de l'abscisse – n'étaient pas encore stabilisés au début du test, et représentaient encore une tendance à décroître; ils se sont, le plus souvent, normalisés à une valeur inférieure de 10% à la valeur de départ préprandiale; en d'autres termes, à l'instant de la première prise de sang, les sujets testés présentaient encore une légère leucocytose d'effort. Il s'agit donc d'une erreur technique de notre part. A vrai dire, une fois reconnue et prise en considération, cette faute est déjà amendée et ne saurait voiler l'essence même des courbes ci-dessus décrites. Abstraction faite de la lacune située au centre de la distribution A, la transposition de sa surface en courbe sigmoïdale donne une courbe coïncidant à la courbe tirée, selon le même principe, de la distribution B (figure N° 4). L'écart de ces deux dernières courbes l'une de l'autre dans leur partie supérieure (au-dessus de $N = 61\%$ et $x = -7\%$) n'est pas significatif sur le plan statistique.

L'apparition d'une leucopénie ou d'une leucocytose postprandiale est donc une question de probabilités.

Fréquence de la positivité et de la négativité de l'index leucopénique en fonction du taux leucocytaire initial:

Nous avons souvent été frappés par la faculté que possèdent les taux leucocytaires initiaux élevés d'entraîner une leucopénie consécutive. A l'inverse, les taux leucocytaires bas sont propices à l'apparition d'une leucocytose dans les numérations globulaires suivantes.

Soit un système de coordonnées dont l'abscisse porte les taux leucocytaires de départ et l'ordonnée le nombre d'index leucopéniques positifs correspondant aux valeurs de l'abscisse (figure N° 5). Ici encore, nous trouverons une distribution binominale caractéristique. La surface blanche représente la totalité (458) des variations postprandiales dans le sens d'une leucopénie; la surface hachurée le nombre (346) des index leucopéniques positifs ($+ = > -10\%$) la surface striée inférieure le nombre (106) des I.L. fortement positifs ($+ + = > -20\%$). La bordure supérieure de la courbe, occupée par les valeurs leucopéniques non significatives situées entre 0% et -10% , est sans intérêt;

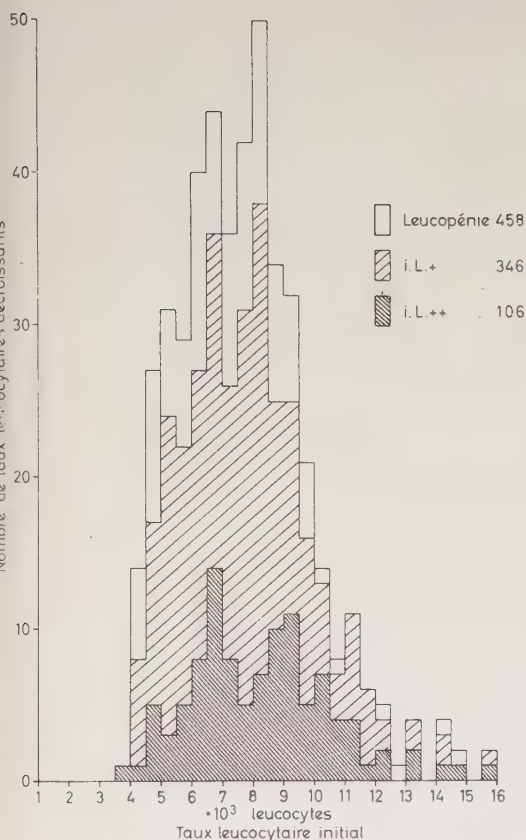


Fig. 5



Fig. 6

nous ne nous y arrêterons donc pas et reviendrons, dans les lignes qui suivent, aux surfaces sous-jacentes.

Après avoir groupé les variations leucocytaires positives (249), les index leucopéniques négatifs (172) ($- = > +10\%$) et les I. L. fortement négatifs (90) ($-- = > +20\%$) dans un système de coordonnées identique, nous constaterons une ressemblance frappante entre les deux distributions, dont la première est, à première vue, déplacée vers la droite et la seconde vers la gauche (figure 6). La transformation des surfaces occupées par les I. L. positifs et négatifs en courbes sigmoïdales (figure N° 7) fournit de précieux renseignements: alors que la moyenne de la courbe I. L. + est située sur un taux leucocytaire initial de 7700 leucocytes, celle de la courbe I. L.- correspond au taux de 6500. Les moyennes des courbes I. L.++ et I. L.-- sont encore plus

fortement déplacées vers l'extérieur et correspondent aux taux leucocytaires initiaux 8200, respectivement 6200. En outre, on se rendra facilement compte que le 60 % des I. L. + a comme taux leucocytaire initial une valeur supérieure à 7000, alors que le 60 % des I. L.- fait suite à un chiffre leucocytaire initial inférieur à 7000. Cette constatation est aussi valable pour les I. L. fortement positifs (++) ou fortement négatifs (--), pour lesquels la cote $_{7000}$ atteint 70 % ! Ce fait démontre la nature extrinsèque de l'I. L. et confirme l'opinion pleine de clairvoyante méfiance, qu'émettait *Pagniez* [35] en 1921 :

« Il m'a semblé que l'aptitude à réagir par une forte leucopénie à l'ingestion d'aliments variés était, dans une mesure importante, fonction du taux leucocytaire initial et ne s'observait guère que chez les sujets ayant un chiffre de leucocytes élevés. Ceux qui ont un chiffre bas (3-4000 leucocytes, par exemple) ne réagissent presque jamais à l'ingestion alimentaire par une leucopénie proportionnelle importante. »

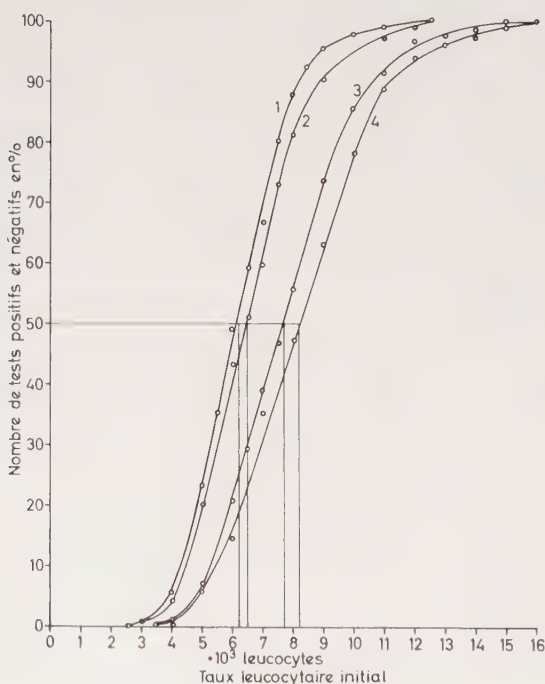


Fig. 7

Courbe 1 = Somme des I.L. — (100% = 90)

Courbe 2 = Somme des I.L. — (100% = 172)

Courbe 3 = Somme des I.L. + (100% = 346)

Courbe 4 = Somme des I.L. ++ (100% = 106)

Fidélité de l'index leucopénique:

Les critères de comparaison dont font état les divers auteurs, en ce qui concerne la validité de l'I. L., sont fort différents. Plusieurs ont cru voir un point de repère adéquat dans l'intradermoréaction et en déduisirent que le test était plus fidèle que cette dernière. Or, la positivité, de même que la négativité des intradermoréactions, sont des points de repère instables, comme cela est généralement reconnu de nos jours. Par ailleurs, la réalisation de ces tests comporte des dangers qui ne sont pas négligeables. La scarification, qui est le test d'élection pour les allergies respiratoires, est souvent muette dans les allergies alimentaires. Restent les manifestations cliniques: l'aggravation ou l'apparition de symptômes objectifs (p. ex. urticaire, réaction dysidrosique, eczéma bactérien, vomissements, diarrhées, etc.) et subjectifs (prurit, migraines, douleurs abdominales, arthralgies, etc.) dont l'interprétation causale n'est pas toujours aisée. A notre avis, c'est dans ce sens qu'il faut chercher la confirmation d'un I. L. positif ou négatif.

Nous allons, à présent, examiner la fidélité de l'I. L. sur la base de la série expérimentale A, après avoir mis hors de cause les tests réalisés avec l'eau. Nous avons donc un total de 349 épreuves à considérer, dont 301 (= 86,24 %) sont significatives (I. L. + et -) et qui furent exécutées chez 106 patients allergiques. Chez aucun de ces malades, nous ne sommes à même de citer un allergène connu préalablement de façon certaine. Il s'agit toujours d'allergènes éventuels, probables ou possibles. Il est, par exemple, fort probable qu'un patient porteur d'une mycose plantaire floride et de réaction dysidrosique de la paume des mains soit sensibilisé aux extraits mycéliens. Si d'une part l'interrogatoire révèle une aggravation des manifestations cutanées consécutive à la consommation de fondue, fromage, bière, yoghurt, si d'autre part le test intracutané à la Trichophytine est positif, une allergie de groupe est très probable, voire presque certaine. Il faudrait donc s'attendre à une positivité de l'I. L. effectué à l'aide des produits cités plus haut. Au contraire, le test devrait être négatif chez un sujet n'ayant jamais eu de mycose ni d'autres allergies aux extraits de champignons (Pénicilline par ex.) et présentant une intradermoréaction négative à la Trichophytine. Si le résultat de l'I. L. correspond à ces axiomes, il sera déclaré *concordant*; si l'inverse se produit, il y aura *discordance*. Il va de soi que seules les valeurs significatives ($> -10\%$ et $> +10\%$) peuvent entrer en cause.

Pour notre part, nous avons retenu 3 points de repère principaux:

1° Diagnostic clinique et anamnèse

2° Effets cliniques consécutifs à l'ingestion de l'allergène supposé

3° Tests cutanés (Scarification, Intradermoréaction, Prausnitz-Küstner). Si la positivité de l'I. L. est étayée par la positivité d'au moins deux des trois repères ci-dessus, nous pouvons le considérer comme concordant. Un I. L. négatif devra être appuyé par deux repaires négatifs au minimum, pour être concordant, lui aussi. Si tel n'est pas le cas, les résultats de l'I. L. seront définis discordants. Soit dit en passant, cette façon de procéder est tout à l'avantage du test que nous nous étions proposés d'étudier. Malgré cette large concession, nous verrons que l'I. L. ne pourra, dans le présent travail, être justifié.

Pour que le test soit valable et puisse être déclaré fidèle, il faudrait que les résultats concordants l'emportent largement sur les résultats discordants. A ces derniers s'ajoutent les valeurs dites indéterminées, constituées par les variations leucocytaires situées entre -10% et $+10\%$ du taux leucocytaire initial. Le tableau ci-dessous remplacera de longues explications:

Résultats de 349 tests	Leucopénie	Leucocytose			
	I. L. +	I. L. -			
Résultats concordants	116	68	= 184	=	52,7%
Résultats discordants	65	52	= 117	= 33,5%	} = 47,3%
Valeurs indéterminées	35	13	= 48	= 13,8%	
Total	<u>181</u> <u>35</u>	<u>120</u> <u>13</u>			
	216	133	= 349	=	100 %

Par conséquent, le test de l'I. L. ne fournit des renseignements fidèles que dans le 52,7 % des cas, alors que le 47,3 % des I. L. effectués donne lieu à des résultats faux ou inutilisables. *Ce test de laboratoire ne peut donc être considéré comme un témoin fidèle.*

Variations leucocytaires physiologiques:

Comme nous l'avons dit plus haut, nous ne nous sommes pas attardés sur ce thème, qui a déjà fait l'objet de nombreuses études de la part de plusieurs expérimentateurs. Nous nous sommes donc contentés d'établir un sondage chez 24 sujets aux conditions de base

définies plus haut. Après nous être entourés des précautions d'usage (même pipette, même chambre hématimétrique, même expérimentateur, même méthode), nous avons constaté, dans presque tous les cas, des variations de l'ordre de $\pm 10\%$ et rarement de 20% . En général, les écarts les plus manifestes purent être mis en relation avec des mouvements exécutés par les personnes examinées.

Résultats des expériences sur le lapin:

a) Le premier index leucopénique effectué sur le premier groupe de lapins sensibilisés fut nettement positif: l'administration de 10 cm^3 de blanc d'œuf en solution aqueuse à 20% , par sonde gastrique, entraîna, chez les 6 animaux, une chute leucocytaire uniforme variant de -31% à -66% (figure 8). Ces résultats ne purent malheureusement pas être reproduits au cours des expériences ultérieures: à deux reprises, les courbes leucocytaires enregistrées se montrèrent franchement anarchiques. Les lapins ne paraissant pas en bonne santé, on les sacrifia et l'autopsie révéla une coccidiose. Nous n'avons donc obtenu qu'un seul résultat concluant dans ce premier lot.

b) Le deuxième groupe de 5 lapins fournit, lui aussi, d'intéressants résultats: l'administration de 3 cm^3 de sérum humain par sonde gastrique, occasionna, chez chaque animal, une chute leucocytaire de l'ordre de grandeur de -20% à -75% (donc chute leucopénique moyenne de -40% par rapport au taux leucocytaire initial) dans une ou plusieurs numérations leucocytaires postprandiales. Cette manœuvre fut répétée 5 fois à quatre jours d'intervalle; nous avons réalisé 23 tests, dont 20 se sont avérés positifs et 3 négatifs.

Nous nous étions assurés, au préalable, de l'influence relativement faible de l'introduction de la sonde gastrique et de l'injection d'eau dans l'estomac par celle-ci. Cette expérience de contrôle a été répétée 7 fois et nous n'avons pas enregistré de variations leucocytaires dépassant $\pm 15\%$. Le nombre des leucocytes augmenta, dans la plupart des cas, de ce chiffre.

Nous avons, en outre, fréquemment observé certains signes de l'état de choc chez les lapins, dans les 10 minutes qui suivirent l'ingestion de la solution albumineuse ou du sérum humain (hérissure des poils, bradypnée, éternuements).

La présence d'anticorps anti-albumine ou anti-sérum humain a pu être mise en évidence dans le sérum de tous les lapins sensibilisés, sauf un, grâce au test de micro-précipitation.

Dans le cadre d'une expérience étrangère au présent travail et

postérieure à nos observations, nos animaux furent victimes de graves chocs anaphylactiques consécutifs à l'injection i. v. de l'allergène.

Ces deux derniers faits démontrent que le test de l'I. L. eut lieu chez des lapins correctement sensibilisés, donc allergiques aux produits ingérés.

En conclusion, la série expérimentale, effectuée sur le lapin correctement sensibilisé, est un point acquis en faveur de la validité de l'I. L., qui se montra fidèle.

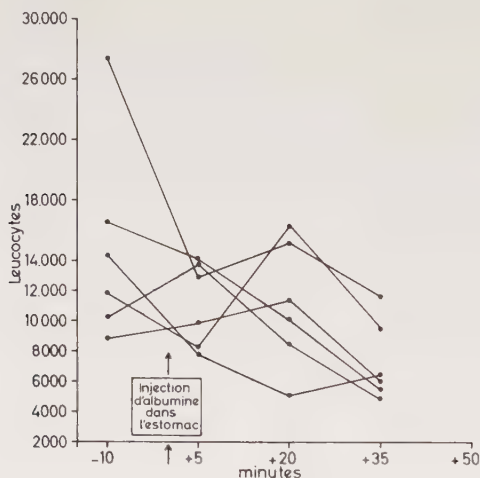


Fig. 8. Exemple de 6 index leucopéniques effectués chez le lapin à l'aide de sol. albumineuse.

Discussion et appréciation de la valeur de l'index leucopénique

1° Il est intéressant de s'attarder à l'historique de l'épreuve étudiée dans le présent travail, car il est riche en enseignements : Le test a été employé, sous ses différentes réalisations techniques, comme témoin des phénomènes anaphylactiques [43] et allergiques [1, 2, 5, 7, 12, 13, 14, 18, 21, 23, 29, 31, 33, 40, 41, 44, 46], du manque d'acidité gastrique [11, 27], de l'ulcère peptique [9, 17], du cancer gastrique, de la fonction protéopexique du foie [6, 43, 44], de l'état momentané et dominant du système nerveux autonome [22], de la vagotonie [10], de l'intoxication gravidique [37], du cancer utérin [30, 38], de l'épilepsie et d'autres maladies mentales [32]. Inutile à dire que le test fut fidèle dans chacune de ces affections. . .

Une telle polyvalence de l'I. L. incitera tout esprit tant soit peu averti à émettre de sérieux doutes quant à l'intégrité du test.

2° A ce mauvais augure s'ajoute une difficulté primordiale: celle de définir et pouvoir établir avec certitude la nature allergique de l'affection dont est atteint un patient déterminé. Il est bon de rappeler, à cet effet, que le 50 % environ des urticaires, n'est pas d'essence allergique, mais relève d'autre pathogénèses, d'un déséquilibre neuro-végétatif, par exemple. On s'évertuera vainement, dans de tels cas, à rechercher l'allergène ou à découvrir la cause incriminée à tort par le malade. Supposé l'I. L. fidèle, il devrait être négatif dans les cas dont la genèse n'est pas allergologique. Comme le test est souvent négatif là où il devrait être positif, toute valeur négative de ce dernier est a priori inutilisable à des fins diagnostiques.

3° Il faut avoir effectué le test soi-même pour se rendre compte des difficultés inhérentes à sa pratique: le patient doit se trouver dans un état «idéal» avant et pendant la durée de l'épreuve. Les conditions de base déterminent, en bonne partie, cet état. Souvent les consignes ne sont pas suivies; nombreux sont les sujets qui, pour des raisons de manque de discipline, d'inconséquence, ne se conforment qu'apparemment aux directives données: On tire un journal de sa poche dès que la surveillance s'assouplit, on attend que l'expérimentateur tourne le dos pour se lever, nouer les lacets de chaussure, etc. Certains bavards ne peuvent s'abstenir de poser des questions. Dans le fond, nous nous trouvons devant une impasse: ou bien laisser le sujet examiné, en liberté, et favoriser par là l'intrusion d'influences extérieures sur la leucocytose — ou bien soumettre le patient à une discipline qui, pour beaucoup, est une contrainte, donc fait partie des influences extérieures... Ajoutons à ce réquisitoire, le trouble apporté par l'ingestion elle-même de l'aliment à tester.

4° L'interprétation honnête des résultats obtenus est des plus malaisées. Nous ne reviendrons pas à ce qui a été dit plus haut au sujet de notre interprétation personnelle qui, comme toute autre, peut être mise en discussion. Un test ne saurait qu'être comparé, dans son efficience, à une autre épreuve, si humble et insignifiante soit-elle. Or nous ne disposons pas, pour l'I. L., de critères de comparaison stables et sûrs. Vouloir prétendre qu'une substance est un allergène parce qu'elle a déclenché un I. L. positif, ne prouve rien, et surtout pas la validité du test.

5° Selon les résultats que nous avons obtenus, la dispersion des variations leucocytaires consécutives à l'ingestion de l'allergène sup-

posé est en tous points comparable à la dispersion des variations leucocytaires enregistrées après repas standard. La lacune située au centre de la figure N° 1 se retrouve sous la forme d'une déviation vers la droite de la partie supérieure de la courbe sigmoïdale correspondante qui, de ce fait, s'écarte de la courbe sigmoïdale établie sur les résultats de l'expérience B. Ces deux courbes coïncident donc, sauf dans leur partie supérieure où l'écart est, d'ailleurs, statistiquement non significatif. Les résultats des séries expérimentales A et B sont donc dus au hasard et se groupent en distributions binomiales similaires. Cette observation est également applicable à la prétendue leucocytose digestive. Bien que nos résultats ne nous permettent pas de la nier, il nous est impossible de la confirmer. De toute manière, une éventuelle leucocytose digestive réelle serait couverte par de plus amples variations leucocytaires d'origine étrangère. Comme il ressort du sondage représenté sur la figure N° 2, cette conclusion est confirmée par la répartition des valeurs leucocytaires consécutives à l'absorption d'eau distillée.

6° Par ailleurs, une constatation capitale compromet l'index leucopénique et la dite leucocytose digestive: Malgré l'ingestion d'un allergène ou d'un aliment neutre, les variations leucocytaires négatives (leucopénie) sont observées comme faisant suite à un taux leucocytaire préprandial élevé, alors que les variations leucocytaires positives (leucocytose) représentent simplement la tendance à croître inhérente aux taux leucocytaires initiaux bas.

7° Comparées à l'importance des 6 facteurs décrits ci-dessus, les sources d'erreurs techniques – qui se montent en général à quelques unités pour cent dans ce genre de travail – deviennent des valeurs pratiquement négligeables.

8° L'index leucopénique a fourni des renseignements concordant à la réalité dans le 52,7 % des cas seulement, tandis que le 47,3 % était composé de résultats discordants ou indéterminés. Cette marge de sécurité est insuffisante, nous ne pouvons confirmer la fidélité du test.

9° Effectué sur les lapins correctement sensibilisés à l'albumine et au sérum humain, le test s'est montré fidèle de façon assez constante. Il semble donc bien que l'I. L. puisse être reproduit expérimentalement, c'est-à-dire lorsqu'on connaît le contexte dans lequel il est réalisé.

Conclusions

Au vu de ce qui précède, nous considérons l'index leucopénique chez l'homme comme un test infidèle de l'allergie alimentaire. Il n'est

pas applicable en médecine courante et ne peut être substitué aux méthodes éprouvées que sont le test d'exposition ou la diète, toutes deux basées sur un interrogatoire approfondi. Là où il est franchement positif, le test ne fait que confirmer, en général, une étiologie connue. Les résultats négatifs de cette épreuve ne sont pas interprétables.

Résumé

Dans une première expérience, 106 patients suspects d'allergie alimentaire ont subi un total de 349 index leucopéniques. 52,7 % des tests seulement concorde à la réalité; le 47,3 % des I. L. donne lieu à des résultats discordants ou indéterminés. La répartition binominale des résultats de cette première expérience est semblable à la distribution des résultats obtenus dans une seconde expérience, au cours de laquelle 326 tests de contrôle ont été effectués, grâce à l'administration de repas standards à 26 sujets. Comme une troisième expérience le confirme (ingestion de 100 ccm d'eau distillée chez 33 sujets), le facteur hasard joue un rôle prépondérant dans les variations leucocytaires postprandiales, qui sont, par surcroît, fonction du taux leucocytaire initial. En revanche, le test a été réalisé avec succès chez le lapin sensibilisé à l'albumine et au sérum humain.

Zusammenfassung

In einer ersten Versuchsreihe wurden bei 106 Patienten, die auf Nahrungsmittelallergie verdächtig waren, total 349 leukopenische Indexe durchgeführt. Lediglich die Hälfte davon entsprach der Wirklichkeit. Die andere Hälfte ergab fragliche oder entgegengesetzte Resultate. Die Resultate verteilen sich nach einer Binominalkurve und gleichen der Verteilung der Resultate einer zweiten Versuchsreihe, in der bei 26 Patienten der leukopenische Index nach einer Standardmahlzeit bestimmt wurde. Schließlich wurde in einer Kontrollgruppe, der nur Wasser verabreicht wurde, gefunden, daß die Leukocytenveränderungen große zufällige Schwankungen zeigen können und daß der Ausgangswert für die Variationen ausschlaggebend ist. Im Tierversuch hingegen läßt sich der Test eindeutig bei sensibilisierten Kaninchen hervorrufen.

Summary

In the first experiment, the leucopenic index was investigated 349 times on 106 patients suspected of having alimentary allergy. The results were in accordance with the facts in 52.7 % of the tests

and were discordant or indeterminate in 47.3 %. The binominal partition of these results gives a distribution resembling that obtained in the second experiment in which 326 control tests were performed with the administration of standard meals to 26 subjects. As the third experiment, the ingestion of 100 c.c. of distilled water in 33 subjects, shows, chance plays a preponderant role in postprandial leucocytic variations which are principally a function of the initial leucocyte level. On the other hand, the test gives successful results in rabbits sensitized to albumen and to human serum.

Bibliographie

1. *Brack, W.*: Über den Unterschied zw. normalen u. abnorm eingestellten autonomen Funktionen beim Menschen. Arch. Derm. Syph., Berlin 158: 663-690 (1929).
2. *Brown, E. A. and Wadsworth, G. P.*: The leucopenic index. J. Allergy 9: 345-370 (1938).
3. *Bryan, W. R. and Garrey, W. E.*: A mechanical device that produces uniform dispersion of blood cells in the diluting pipet. J. amer. med. Ass. 103: 1059-1060 (1934).
4. *Bryan, W. R.; Chastain, L. L. and Garrey, W. E.*: a) Errors of routine analysis in the counting of leucocytes. Amer. J. Physiol. 113: 416-429 (1935). – b) The leucocyte count of young male adults observed after a period of rest and during mild activity in the early morning. Amer. J. Physiol. 113: 430-440 (1935).
5. *Claude, H.; Tinel, J. et Santenoise, D.*: Influence du repas sur les réflexes oculocardiaque et solaire. C. R. Soc. Biol. ii: 1112-1116 (1922).
6. *Fernandez, M.*: L'hémoclasie digestive par ingestion de protéines dans l'étude de l'insuffisance hépatique. C. R. Soc. Biol. ii: 706-707 (1922).
7. *Fernandez, O. R.*: Der leucopenische Index als Hilfsmittel bei der Diagnose der allergischen Krankheiten. Rev. clin. esp. 3: 405-408 (1941); cit. Zbl. Haut-Geschl. Kr. 70: 376-377 (1943).
8. *Garrey, W. E. and Butler, V.*: Physiological Leucocytosis. Amer. J. Physiol. 90: 355-356 (1929). – The digestive leucocytosis question. Amer. J. Physiol. 100: 351-356 (1932).
9. *Gay, L. P.*: Gastro-intestinal allergy: IV. The leucopenic index as a method of specific diagnosis of allergens causing peptic ulcer. J. amer. med. Ass. 106: 969-976 (1936).
10. *Glaser, F.*: a) Die Verdauungsleukozytose. Klin. Wschr. ii: 1598-1600 (1923). – b) Die vagotonische Leukopenie bei funktionellen Neurosen. Dtsch. med. Wschr. 49 (i): 243-244 (1923). – c) Zur Frage der Abhängigkeit der Blutbildveränderungen vom vegetativen Nervensystem und über den Wert der Leberfunktionsprüfung Widals. Münch. med. Wschr. i: 674-676 (1924).
11. *Hager, B. G.*: Alimentäre Leucozytenschwankungen und Aciditätsverhältnisse des Magens. Klin. Wschr. ii: 1087-1089 (1939).
12. *Hanson, J. F.*: The effects of food combinations upon leukopenic index determinations and upon body temperature. Amer. J. med. Sci. 201: 11-30 (1941).

13. *Hedström, V.*: Food allergy in bronchial asthma. *Acta allerg.* 12: 153–185 (1958).
14. *Hill, J. M. and Nethery, E. B.*: The variations in the leucocyte count in relation to the leucopenic index. *J. Allergy* 9: 371–382 (1938).
15. *Jones, E.; Stephens, D. J.; Todd, H. and Lawrence, J. S.*: Studies in the normal human white blood cell picture, variations in recurrent basal subjects and in individuals with change of posture. *Amer. J. Physiol.* 105: 547–555 (1933).
16. *Juster, I. R.*: The normal range of the leucocyte count determined weekly over an extended period. *J. Lab. clin. Med.* 21: 376–380 (1936).
17. *Long, C. F.*: Leucocyte behavior during gastric analysis. A critical study of the «leucopenic index». *J. amer. med. Ass.* 109: 23–25 (1937).
18. *Loveless, M.; Dorfman, R. and Downung, L.*: A statistical evaluation of the leucopenic index in allergy. *J. Allergy* 9: 321–344 (1938).
19. *Mauriac, P. et Cabouat, P.*: Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal. *Paris méd.* 39: 407 (1921); cit. *J. amer. med. Ass.* 106: 1988–1989 (1936).
20. *Medlar, E. M.*: The extent of the variations in the leucocytes of normal individuals. *Amer. J. med. Sci.* 117: 72 (1929); cit. *J. amer. med. Ass.* 106: 1988–1989 (1936).
21. *Memmesheimer, A. M.*: Die Bedeutung des leukopenischen Index für die Erkennung der Nahrungsmittelallergien. *Arch. Derm. Syph., Berlin* 187: 200–212 (1949).
22. *Müller, E. F.*: a) Der periphere Leukozytensturz – Die Folge einer Leukozytenanreicherung in die Leber. *Münch. med. Wschr.* i: 672–674 (1924). – b) Über eine gemeinsame vegetative Steuerung von Haut und Lebergebiet. *Münch. med. Wschr.* i: 9–12 (1926). – c) Über das splanchno-periphere Gleichgewicht der Gefäßpermeabilität und seine klinische Bedeutung. *Klin. Wschr.* i: 53–57 (1926). – d) Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen in den peripheren Leukozytenzahlen. *Klin. Wschr.* i: 137–138 (1926). – e) Über die Abhängigkeit der Leukozytenverteilung vom autonomen Nervensystem. *Klin. Wschr.* i: 716–719 (1926). – f) Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen der peripheren Leukozytenzahlen: II. Ihre Beziehung zur Mageninnervation. *Klin. Wschr.* i: 840–845 (1927).
23. *Pasteur Vallery-Radot et Holtzer, A.*: Valeur de la crise hémoclasique dans le diagnostic des états allergiques. *Acta allerg., Suppl. I*, 3: 33–56 (1950).
24. *Ponder, E.; Saslow, G. and Schweizer, M.*: On variations in the white cell counts of man. *Quart. J. exp. Physiol.* 21: 21 (1931); cit. *J. amer. med. Ass.* 106: 1988–1989 (1936).
25. *Power, T. D. and Pettit, A. W.*: Alleged haemoclasia in the insane: a study of fifty cases, with special reference to technique. *J. ment. Sci* 78: 147–159 (1932).
26. *Priegnitz, F.*: Zur Problematik der Tagesschwankungen des weißen Blutbildes (Versuche an Kaninchen). *Folia haemat., Lpz.* 75: 138–157 (1958).
27. *Puxeddu*: Sur la leucocytose digestive. *Rif. med.* 14 mai (1923); cit. *Plichet, A.*: La leucocytose digestive, analyse et essai d'interprétation; thèse méd. (Paris 1924).
28. *Raisky, D.*: Untersuchungen über die Abhängigkeit der Leukocytenzahl des Blutes von der Verdauung und der Muskeltätigkeit. *Klin. Wschr.* ii: 1225–1227 (1932).

29. *Randolph, T. G.*: Blood studies in allergy: I. The direct counting chamber determination of eosinophils by propylene Glycol aqueous stains. *J. Allergy* 15: 89–96 (1944). – Differentiation and enumeration of eosinophils in the counting chamber with a glycol stain; a valuable technique in appraising ACTH-dosage. *J. Lab. clin. Med.* 34: 1696–1701 (1949).
Randolph, T. G. and Rawling, M.: Cellular reactions in sulfonamide sensitivity. *J. Allergy* 16: 17–29 (1945). – Variations of total leucocytes following test feeding of foods; an appraisal of the individual food test. *Ann. Allergy* 4: 163–178 (1946).
30. *Rausche, K.*: Die Bedeutung der alimentären Leukopenie Widal's für die Krebsdiagnose. *Münch. med. Wschr.* i: 441–444 (1926).
31. *Rinkel, H. J.*: a) The leucopenic index; concerning in the nature of food sensitization in intractable allergic diseases. *J. Lab. clin. Med.* 21: 814–819 (1936). – b) The leucopenic index in allergic diseases. *J. Allergy* 7: 356–363 (1936). – c) Food allergy; II. The technique and clinical application of individual food tests. *Ann. Allergy* 2: 504–514 (1944).
32. *Robertson, J. M.*: Vasomotor reactions in mental disorders, with special reference to the haemoclastic crisis. *J. ment. Sci.* 71: 386–410 (1925).
33. *Rost, G. A.*: Nahrungsmittelprüfungen bei allergischen Hautkrankheiten. Der leucopenische Index nach Vaughan. *Klin. Wschr.* i: 187–192 (1939). – Arzneistoffallergie und Blutbild. *Z. klin. Med.* 138: 387–403 (1940).
34. *Sabin, F. R.; Cunningham, R. S.; Doan, C. A. and Kindwall, C. A.*: The normal rhythm of the white blood cells. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 37: 14 (July 1925); cit. *J. amer. med. Ass.* 106: 1315–1316 (1936).
35. *Santenaise, D. et Tinel, J.*: Action du gardénal sur les manifestations leucocytaires de l'hémoclasie digestive chez les épileptiques. *C. R. Soc. Biol.* ii: 844–846 (1921).
36. *Shaw, A. F. B.*: The diurnal tides of the leucocytes of man. *J. Path. Bact.* 30: 1–19 (1927).
37. *Simon, W.*: Die alimentäre Leukopenie im Bilde der Schwangerschaftstoxikosen. *Münch. med. Wschr.* i: 96–98 (1924).
38. *Simon, W.*: Uteruskarzinom und alimentäre Leukopenie. *Münch. med. Wschr.* ii: 1124–1126 (1924).
39. *Simpson, R. H.*: Physiological leucocyte counts and the detection of small deviations from the normal. *Brit. J. Radiol.* 6: 705 (1933); cit. *J. amer. med. Ass.* 106: 1988–1989 (1936).
40. *Vaughan, W. T.*: a) Food Allergens: The leucopenic index, preliminary Report. *J. Allergy* 5: 601–605 (1934). – b) Further studies on the leucopenic index in food allergy. *J. Allergy* 6: 78–85 (1935). – c) An analysis of the allergic factor in recurrent paroxysmal headaches. *J. Allergy* 6: 365–382 (1935). – d) Food idiosyncrasy as a factor in the digestive leucocyte response. *J. Allergy* 6: 421–430 (1935). – e) The leucopenic index as a diagnostic method in the study of food allergy. *J. Lab. clin. Med.* 21: 1278–1288 (1936). – f) Is there a correlation between food dislikes and food allergy? *J. Allergy* 8: 257–261 (1937).
41. *Waldbott, G. L.; Ascher, M. S. and Rosenzweig, S.*: Serial studies of blood sugar, blood pressure, and white blood cell count in allergic shock. *J. Allergy* 10: 220–227 (1939).

42. *Washburn, A. H.*: Blood cells in healthy young infants: III. a study of 608 differential leucocyte counts, with a final report of 908 total leucocyte counts. *Amer. J. Dis. Child.* 50: 413 (1935); cit. *J. Amer. med. Ass.* 106: 1988-1989 (1936).
43. *Widal, F.; Abrami, P.; Brissaud, E. et Joltrain, E.*: a) Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 37: 256-260 (1914). – b) Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale. *Presse méd.* 22: 525-527 (1914).
Widal, F.; Abrami, P. et Iancovescu, P.: L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *Presse méd.* 28: 893-899 (1920).
44. *Wolf, J. E.*: Contribution à l'étude de l'hémoclasie digestive. *Schweiz. med. Wschr.* 764-774 (1922).
45. *Yates, J. and Batt, J. C.*: Experimental error in enumeration of leucocytes and its application to the haemoclastic crisis. *J. ment. Sci.* 78: 160-173 (1932).
46. *Zeller, M.*: a) The leucopenic index in intractable asthma. *Illinois med. J.* 69: 54 (1936); cit. *J. Allergy* 7: 430 (1936). – b) The leucopenic index in vasomotor rhinitis. *J. Lab. clin. Med.* 21: 1274-1278 (1936). – c) The leucopenic index. With reference to normal white blood cell variations. *Amer. J. med. Sci.* 193: 652-657 (1937).
47. *Zirm, K. L. und Bauermeister, W.*: Über physiologische Tagesschwankungen der Leukozyten. *Z. klin. Med.* 125: 282-293 (1933).

Adresse de l'auteur: Dr J.-P. Gigon, Clinique dermatologique de l'Université de Bâle (Suisse)

